

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

Доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри інфекційних хвороб
Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ
України

Мороз Лариси Василівни

на дисертаційну роботу аспіранта кафедри інфекційних хвороб
Запорізького державного медичного університету МОЗ України

Оніщенко Неллі Вадимівни

на тему: «Клініко-лабораторні особливості та прогнозування перебігу вітряної
віспи та оперізувального герпесу у дорослих»,
представлену до захисту у спеціалізовану Вчену раду ДФ 17.600.011
Запорізького державного медичного університету, що утворена наказом МОН
України від 06.05.2020 р. №603 для розгляду та проведення разового захисту
дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона
здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність теми дисертації

Інфекційні захворювання, які викликані вірусом Varicella-Zoster, є досить розповсюдженими, з наявністю різних клінічних форм, розвитком тяжкого ускладненого перебігу та можливим рецидуванням захворювання при реактивації ендogenous вірусу. За рівнем захворюваності та економічних збитків, вітряна віспа поступається лише ГРВІ та кишковим інфекціям невстановленої етіології. Ризик розвитку оперізувального герпесу впродовж життя серед людської популяції складає близько 30 %, з різким його підвищенням у осіб старше 50 років. Важлива роль у контролі за дисимінацією та генералізацією вірусу Varicella-Zoster належить клітинному імунітету Th1-типу, зокрема цитокінам та їх імунорегуляторному стану. З появою молекулярно-генетичних досліджень, які дозволяють з'ясувати

поліморфізм генів інтерлейкінів, з'явилася можливість поглиблення уявлень про імунопатогенез вітряної віспи та оперізувального герпесу. Проте на сучасному даним щодо однонуклеотидного поліморфізму цитокінів та їх кількісного вмісту при інфікуванні вірусом *Varicella-Zoster* присвячено поодинокі роботи, а імунопатогенез тяжкого перебігу та розвитку ускладнень у імунокомпетентних осіб вивчено недостатньо.

Дисертаційна робота аспіранта Оніщенко Н.В. присвячена поглибленому та більш детальному вивченню даної проблеми з встановленням нових прогностичних критеріїв тяжкого ускладненого перебігу вітряної віспи та оперізувального герпесу у дорослих, що є актуальним та обумовлює теоретичну й практичну значимість роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету МОЗ України «Оптимізація ранньої діагностики та лікування хворих на найбільш поширені інфекційні захворювання, що перебігають на тлі коморбідної патології у дорослих та дітей» (Строк виконання: 2017-2021 р.р.) (№ державної реєстрації 0117U006956).

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Основні положення дисертації, висновки та рекомендації є обґрунтованими та достовірними, базуються на достатньому за обсягом клінічному матеріалі – 100 хворих з інфекціями, викликаними вірусом *Varicella-Zoster*, які включені до дослідження за наявності інформованої згоди. В роботі використано сучасні клініко-лабораторні методи дослідження хворих, а також дослідження, які включали визначення генетичного поліморфізму ІІ-10 (rs1800872, rs1800896), гену TLR2 (rs5743708)

молекулярно-генетичним методом дослідження, а також визначення кількісного рівня ІЛ-10 імуноферментним методом.

Всі проведені дослідження погоджені Комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету, не містять даних, які суперечать сучасним вимогам біоетики та морально-етичних норм. Робота виконана на метрологічно повіреній дослідницькій апаратурі. Достовірність отриманих даних підтверджена сучасними статистичними методами.

Новизна дослідження та одержаних результатів

Дисертантом вперше встановлено значення поліморфізму генів TLR 2 (rs 5743708) та ІЛ-10 (rs 1800872 та rs 1800896) в перебігу вітряної віспи та оперізувального герпесу у дорослих. Вперше доведено прогностичне значення АG-генотипу гену TLR 2 (rs 5743708) та ТТ-генотипу гену ІЛ-10 (rs 1800872) в розвитку тяжкого перебігу вітряної віспи у дорослих. Так встановлено асоціацію ТТ-генотипу гену ІЛ-10 (rs 1800872) з розвитком вісцеральних ускладнень, а ТG-генотипу гену ІЛ-10 (rs 1800872) - з приєднанням вторинної бактеріальної інфекції.

Вперше визначено значення одонуклеотидного поліморфізму генів TLR2 (rs 5743708) та ІЛ-10 (rs 1800872 та rs 1800896) в перебігу оперізувального герпесу у дорослих, зокрема генотипи АА гену TLR2 та ТТ-генотип гену ІЛ-10 (rs 1800872) обумовлює реактивацію вірусу та маніфестацію захворювання. Доведена роль генотипу ТТ гену ІЛ-10 (rs 1800872) в формуванні тяжкого перебігу оперізувального герпесу у дорослих, розвитку ускладнень неврологічного та офтальмологічного характеру. Встановлено значення носійства генотипу ТТ гену ІЛ-10 (rs 1800896) в формуванні тяжкого, ускладненого перебігу, а СС-генотипу – дисемінованої форми та рецидивуючого перебігу оперізувального герпесу у дорослих.

Поглиблено уявлення про імунопатогенез вітряної віспи та оперізувального герпесу у дорослих. Уточнені наукові дані щодо

особливостей сучасного клінічного перебігу інфекцій, які викликані вірусом Varicella-Zoster у дорослих.

Теоретичне значення отриманих результатів

Отримані в дисертаційній роботі результати поглибили уявлення щодо сучасного клініко-лабораторного перебігу вітряної віспи та оперізувального герпесу у імунокомпетентних дорослих осіб. Розширені дані щодо критеріїв прогнозування тяжкого ускладненого та рецидивуючого перебігу інфекцій, викликаних вірусом Varicella-Zoster у дорослих.

Практичне значення отриманих результатів

Запропоновано та впроваджено визначення генетичного поліморфізму IL-10 (rs 1800872) для встановлення хворих з високим ризиком розвитку тяжкого перебігу вітряної віспи у дорослих, а також для прогнозування розвитку вісцеральних ускладнень та приєднання вторинної бактеріальної мікрофлори.

За результатами дослідження клініко-прогностичного значення генетичного поліморфізму генів IL-10 (rs 1800872), IL-10 (rs1800896), а також TLR 2 (rs 5743708) розроблено та впроваджено в практику критерії тяжкого та ускладненого перебігу оперізувального герпесу у дорослих, зокрема з високим ризиком формування неврологічних та офтальмологічних ускладнень. Для визначення хворих з високими шансами розвитку рецидивуючого перебігу оперізувального герпесу запропоновано визначення однонуклеотидного поліморфізму гену IL-10 локусу rs1800896.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Отримані результати дисертаційної роботи мають важливе практичне значення як для закладів охорони здоров'я, так і для педагогічного процесу кафедр інфекційних хвороб вищих навчальних медичних закладів.

Доповнені дані щодо імунопатогенезу вітряної віспи та оперізувального герпесу у дорослих, запропоновані критерії діагностики тяжкого, ускладненого та рецидивуючого перебігу даних захворювань дозволяють стратифікувати групи ризику та вчасно оптимізувати лікування.

Основні положення дисертаційної роботи і результати дослідження, впроваджені в практику роботи Комунальної установи «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради м. Запоріжжя, Обласної клінічної інфекційної лікарні м. Івано-Франківськ, Комунального неприбуткового підприємства «Обласна клінічна інфекційна лікарня» Харківської обласної ради м. Харків, інфекційного відділення Комунального неприбуткового підприємства «Вінницька міська клінічна лікарня №1» м. Вінниця.

Нові теоретичні та практичні положення дисертації використовуються у педагогічному процесі кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, кафедри інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету, кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету.

Повнота викладання матеріалів дисертації в опублікованих працях

Матеріали дисертаційної роботи висвітлені в повному обсязі у 14 наукових працях, з них 6 статей, серед яких 3 - у фахових наукових виданнях України (2 статті відносяться до міжнародної наукометричної бази «Web of Science»), 1 стаття у науковому виданні зарубіжної країни, яка входить до Європейського Союзу (Польща), 2 статті – у закордонних виданнях (1 стаття надрукована у журналі, який включено до наукометричної бази «Scopus»), 8 тез - у матеріалах конгресів та наукових конференцій. Отримано 1 патент України на корисну модель.

Структура та зміст дисертації

Дисертація Н. В. Оніщенко «Клініко-лабораторні особливості та прогнозування перебігу вітряної віспи та оперізувального герпесу у дорослих» написана на 208 сторінках друкованого тексту, складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій. Список використаної літератури містить 222 наукових джерела, серед яких 41 кирилицею та 181 латиницею. Робота проілюстрована 27 таблицями та 17 рисунками.

У вступі дисертантом обґрунтовані актуальність та тема наукової роботи, висвітлений зв'язок роботи із науковими програмами, планами та темами, сформульовано мету та задачі дослідження, зазначені предмет та використані методи дослідження, чітко сформовані наукова новизна та практичне значення дослідження. В розділі відображено особистий внесок дисертанта, наведена інформація щодо апробації та публікацій за темою дисертаційної роботи. Вступ висвітлено на 10 машинописних сторінках.

Перший розділ (огляд літератури) присвячений комплексному аналізу сучасних уявлень про перебіг вітряної віспи та оперізувального герпесу у дорослих, особливостей розвитку тяжкого ускладненого перебігу захворювань у імунокомпетентних дорослих хворих. Дисертантом детально описано імунопатогенез вітряної віспи, як наслідок первинного інфікування вірусом *Varicella-Zoster*, та оперізувального герпесу, як наслідок реактивації ендogenous вірусу. Висвітлено значення однонуклеотидного поліморфізму генів *IL-10* та тол-подібних рецепторів 2 типу в перебігу інфекційних хвороб бактеріальної та вірусної етіології. У розділі представлені нечисленні існуючі наукові дані щодо вивчення ролі генетичного поліморфізму *IL-10* в перебігу захворювань, викликаних вірусом *Varicella-Zoster*, висвітлені наявні протиріччя серед досліджень та обґрунтовано необхідність поглибленого вивчення цього питання. Огляд літератури займає 24 сторінки та містить три підрозділи. В цьому розділі дисертантом продемонстровано глибокі знання

сучасної літератури.

Другий розділ викладено на 12 сторінках машинописного тексту, ілюстровано 3 рисунками. Складається з 3 підрозділів. Перший підрозділ представлений клінічною характеристикою хворих на вітряну віспу та оперізувальний герпес, характеристикою вікової та статеві структур здорових осіб контрольної групи, критеріями включення в дослідження та виключення, критеріями встановлення діагнозів «Вітряна віспа» та «Оперізувальний герпес» та критеріями оцінки тяжкості перебігу захворювань, характеристикою лабораторних досліджень. У другому підрозділі висвітлені використані спеціальні методи дослідження та детально описана методика їх проведення. У третьому підрозділі охарактеризовані та обґрунтовані використані статистичні методи обробки отриманих даних.

У третьому розділі описана клініко-лабораторна характеристика дорослих хворих на вітряну віспу та оперізувальний герпес, в залежності від тяжкості перебігу захворювань та розвитку ускладнень. Розділ викладений на 22 друкованих сторінках, включає 2 підрозділи та проілюстрований 6 рисунками, які відповідають змісту розділу та дисертаційної роботи.

Дисертант проаналізував особливості перебігу вітряної віспи та оперізувального герпесу у дорослих в сучасних умовах, лабораторні показники в динаміці захворювання залежно від тяжкості перебігу.

Четвертий розділ присвячений вивченню клініко-патогенетичної ролі поліморфізму генів IL-10, локусах rs 1800872 та rs 1800896, та TLR-2 (rs5743708) у дорослих хворих на вітряну віспу та оперізувальний герпес. Розділ займає 38 сторінок машинописного тексту, включає 4 підрозділи, 24 таблиці та 6 рисунків, які відповідають змісту розділу. Завершується розділ чітко та конкретно сформованим резюме, у якому стисло викладені основні результати, отримані у відповідному розділі. На підставі аналізу отриманих даних встановлена асоціація TT-генотипу гену IL-10 в локусі rs 1800872 з тяжким перебігом вітряної віспи у дорослих та розвитком вісцеральних ускладнень. Виявлена асоціація TT-генотипу гену IL-10 (rs 1800896) з

розвитком тяжкого ускладненого перебігу оперізувального герпесу, а СС-генотипу - дисемінованої форми та рецидивуючого перебігу захворювання. Визначена роль АG-генотипу гену TLR-2 (rs5743708) в формуванні тяжкого перебігу вітряної віспи у дорослих, встановлена асоціація АА-генотипу гену TLR-2 (rs5743708) з високими шансами реактивації вірусу Varicella-Zoster та маніфестації оперізувального герпесу. Проаналізовано вплив поліморфізму гену IL-10 (rs 1800872, rs 1800896) та гену TLR-2 (rs 5743708) на зміни параметрів гемограми та біохімічних показників крові хворих на інфекції, викликані вірусом Varicella-Zoster.

П'ятий розділ присвячений характеристиці взаємозв'язків поліморфізму гену IL-10 (rs 1800872, rs 1800896) з кількісним вмістом IL-10 в сироватці крові хворих на вітряну віспу та оперізувальному герпесу в динаміці захворювання. Розділ займає 18 сторінок машинописного тексту, складається з двох підрозділів, одним клінічним випадком, ілюстрований 7 таблицями, які відповідають змісту розділу. Завершується розділ лаконічним резюме, у якому чітко та логічно сформовані основні результати дослідження, наведені в даному розділі.

Дисертантом встановлено, що у дорослих хворих на вітряну віспу ТТ-генотип гену IL-10 (rs 1800872) обумовлював найвищі показники вмісту IL-10 в сироватці крові на всіх етапах спостереження, порівняно з показниками здорових осіб та носіїв TG-генотипу. ТТ-генотип іншого локусу IL-10 (rs1800896) асоціювався з найвищими показниками цитокіну в сироватці крові хворих на всіх етапах спостереження. Виявлено, що тяжкий перебіг вітряної віспи асоціювався з найвищою концентрацією IL-10 в сироватці крові. У хворих на оперізувальний герпес з генотипом ТТ гену IL-10 як локусу rs 1800872, так й локусу rs1800896 виявлено найвищі показники кількісного рівня цитокіну, порівняно зі здоровими особами та з хворими-носіями TG-генотипу гену IL-10 (rs 1800872) та носіями СС-генотипу гену IL-10 (rs 1800896). Найвищий вміст IL-10 в сироватці крові встановлено у

хворих з тяжким та ускладненим перебігом захворювання, а також у пацієнтів з первинної маніфестацією оперізувального герпесу.

Дисертантом проведено ретельний статистичний аналіз отриманих даних із використанням сучасних методів непараметричної статистики.

Шостий розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» викладено на 14 сторінках машинописного тексту, в якому дисертантом представлено основні підсумки наукової роботи та проведено порівняльний аналіз отриманих результатів з результатами досліджень інших науковців. Розділ написано на високому рівні, логічно та чітко представлені результатами дослідження.

6 висновків логічно сформульовані за результатами проведених досліджень, обґрунтовані, повністю відповідають поставленій меті й завданням дисертаційної роботи.

Список використаних літературних джерел містить друковані праці дисертанта, достатню кількість закордонних та вітчизняних авторів та відповідає вимогам ДАК України.

Відповідність змісту дисертації встановленим вимогам

Основні теоретичні, наукові та практично-прикладні положення дисертаційної роботи Оніщенко Н.В. на тему «Клініко-лабораторні особливості та прогнозування перебігу вітряної віспи та оперізувального герпесу у дорослих» висвітлені в анотації у повному обсязі. Дисертаційна робота відповідає спеціальності 222 «Медицина».

Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення

Принципових зауважень щодо поданого і викладеного у дисертації матеріалу немає. В роботі зустрічаються окремі технічні та стилістичні неточності. Зазначені недоліки не знижують загального позитивного враження від дисертації і не мають суттєвого значення.

В якості дискусії виникли запитання:

1. Яким чином Ви підтверджували діагноз вітряна віспа та оперізувальний герпес?
2. Згідно яких критеріїв було встановлено перебіг вітряної віспи середнього ступеня тяжкості?
3. Які причини рецидивів оперізувального герпесу у ваших пацієнтів?
4. Чому для встановлення предикторів тяжкості перебігу вітряної віспи та оперізувального герпесу було обрано саме визначення поліморфізму генів TLR 2 (rs 5743708) та IL-10 (rs 1800872 та rs 1800896)?

Висновок

Розглянувши дисертацію Оніщенко Неллі Валдимівни «Клініко-лабораторні особливості та прогнозування перебігу вітряної віспи та оперізувального герпесу у дорослих» на здобуття ступеню доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», та наукові публікації, у яких висвітлені основні наукові результати дисертації, вважаю, що робота є актуальним для сучасних інфекційних хвороб закінченим науковим дослідженням, в якому отримані нові науково обґрунтовані результати щодо удосконалення прогнозування перебігу вітряної віспи та оперізувального герпесу у дорослих на підставі визначення клінічного значення носійства різних комбінацій алельних варіантів генів IL-10 в локусах rs 1800872 і rs 1800896 та поліморфізму гену TLR-2 rs 5743708. Результати дисертаційного дослідження відрізняються науковою новизною і практичним значенням для сучасних інфекційних хвороб. За формою і структурою дисертація відповідає основним вимогам, що пред'являються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Біоетична експертиза проведених досліджень підтверджена висновком комісії з біоетики Запорізького державного медичного університету, повірка дослідницької апаратури, на якій виконувалися дисертаційні дослідження, підтверджена Експертним метрологічним висновком.

Зроблені зауваження не мають принципового значення та не зменшують наукову й практичну цінність роботи. Таким чином, дисертаційна робота Оніщенко Н.В. на тему: «Клініко-лабораторні особливості та прогнозування перебігу вітряної віспи та оперізувального герпесу у дорослих» повністю відповідає вимогам передбаченим п.п.10, 11 «ПОРЯДКУ проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року, відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», а її авторка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри інфекційних хвороб
з курсом епідеміології Вінницького
національного медичного університету
імені М.І. Пирогова МОЗ України,
доктор медичних наук, професор

Л. В. Мороз

Підпис завіряю *Мороз Л.В.*
ст.к.ст. відділу кадрів
Вінницького національного
медичного університету
ім. М.І. Пирогова
« 05 » 06 20 10 р.